

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional  
1 de Julio de 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2004/054589 A1**(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:**A61K 31/7004**, 9/08

(71) Solicitante e

(72) Inventor: **JIMENEZ BAYARDO**, Arturo [MX/MX];  
Avenida Hidalgo No. 737 S.H., Colonia Centro, Guadala-  
jara, Jalisco\_44290 (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2003/000093

(22) Fecha de presentación internacional:

30 de Octubre de 2003 (30.10.2003)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):  
**SANCHEZ CASTELLANOS**, Victoria, E. [MX];  
Av. Hidalgo 737 S.H., Col. Centro, Guadalajara, Jalisco  
44290 (MX). **PADILLA MORONES**, Miguel [MX];  
Av. Hidalgo N°.737 S.H., Col. Centro, Guadalajara,  
Jalisco 44290 (MX). **GONZALEZ**, Jaime, R. [MX]; Av.  
Hidalgo 737 S.H., Col. Centro, Guadalajara, Jalisco 44290  
(MX). **BAIZA DURAN**, Leopoldo, Martín [MX]; Av.  
Hidalgo 737 S.H., Col. Centro, Guadalajara, Jalisco 44290  
(MX).

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

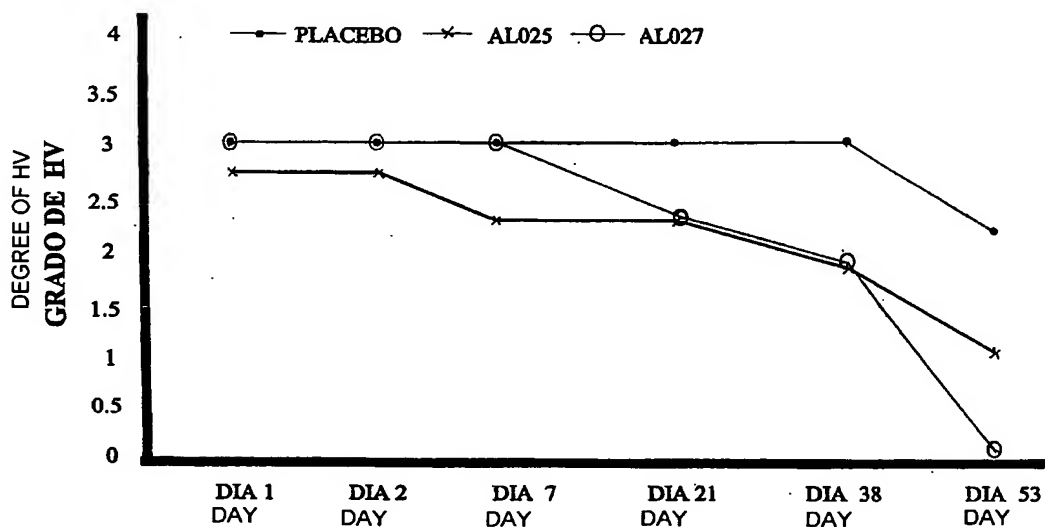
JL/a/2002/000046

13 de Diciembre de 2002 (13.12.2002) MX

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: INTRAVITREALLY-INJECTABLE SOLUTION FOR THE TREATMENT OF VITREOUS HAEMORRHAGES

(54) Título: SOLUCION INYECTABLE INTRAVITREA PARA EL TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS VÍTREAS



(57) Abstract: The invention relates to an ophthalmic solution which is used to clear up vitreous haemorrhages. More specifically, the invention relates to a pharmaceutically-acceptable intravitreally-injectable solution which is used to treat vitreous haemorrhaging, by encouraging reabsorption of the haemorrhage. The inventive solution can be used to clear up the vitreous haemorrhage in a significantly short amount of time, such as to enable the timely diagnosis of the lesion and the repair of the damage produced by the haemorrhage in the vitreous body. The aforementioned ophthalmic solution is injected at least once into the patient's vitreous humour in a therapeutically-effective dose such as to produce the desired result.

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con una solución oftálmica para la aclaración de hemorragias vítreas. Mas específicamente, se trata de una solución inyectable intraocular, farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de la hemorragia vítrea, mediante la cual se promueve la reabsorción de dicha hemorragia.

[Continúa en la página siguiente]



WO 2004/054589 A1



(74) **Mandatario:** GARCIA VILLA, Porfirio; A las Sierras 121, Prados Vallarta, Zapopan, Jalisco 45020 (MX).

(81) **Estados designados (nacional):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— con informe de búsqueda internacional

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

Con ello se posibilita la aclaración de la hemorragia vítrea en un periodo de tiempo significativamente corto para permitir el diagnóstico oportuno de la lesión y la reparación del daño que ha producido la hemorragia en el cuerpo vítreo. La solución oftálmica de la presente invención se inyecta al menos una vez en el humor vítreo del paciente en una dosis terapéuticamente efectiva para obtener el resultado deseado.

**SOLUCION INYECTABLE INTRAVITREA PARA EL**  
**TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS VÍTREAS**

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5    **1. Campo de la invención.**

La presente invención se relaciona con una solución inyectable de aplicación oftálmica. Mas específicamente, una solución farmacéuticamente adecuada para ser inyectada intraocularmente en el cuerpo vítreo del ojo para el tratamiento de hemorragias vítreas.

10   **2. Descripción del Arte Previo.**

La retinopatía diabética proliferativa, traumatismos oculares y otros desordenes oftalmológicos producen algunas veces la ruptura o fuga de los vasos sanguíneos retinianos con el sangrado resultante hacia el humor vítreo del ojo. Este hecho es conocido en la medicina como hemorragia  
15   vítreo y se manifiesta típicamente como un enturbiamiento u opacificación del humor vítreo. El pronóstico de la hemorragia vítreo depende de la enfermedad subyacente y en pacientes con retinopatía diabética, como enfermedad de base, el pronóstico empeora tanto para la resolución de la hemorragia vítreo como para la recuperación visual. De acuerdo con  
20   estadísticas, cada año ocurren alrededor de 450,000 casos de hemorragia vítreo tan sólo en los Estados Unidos de América y la única alternativa disponible hasta ahora para tratar dicha hemorragia es la cirugía.

La hemorragia vítreo puede ser el signo de presentación oftálmica de un número importante de enfermedades retinianas, así como una causa  
25   mayor de pérdida de la visión. La hemorragia vítreo está algunas veces acompañada de desgarros o desprendimientos de retina por lo que es importante que tal desgarro o desprendimiento sea diagnosticado rápidamente y reparado quirúrgicamente. La demora en el diagnóstico y reparación del desgarro o desprendimiento de la retina puede causar un

daño irreversible a las células fotorreceptoras de la retina en la región del desgarro o desprendimiento que puede conducir a una disminución de la visión del paciente.

Además el no atender oportunamente el desprendimiento de la retina pueda dar como resultado una hemorragia vítrea adicional y/o la formación de tejido fibroso en el sitio de la hemorragia. Tal formación de tejido fibroso puede producir una unión fibrosa no deseable entre el cuerpo vítreo y la retina.

El procedimiento típico utilizado para reparar los desgarros o desprendimientos de la retina requiere que el cirujano sea capaz de observar a través del humor vítreo para visualizar la región dañada de la retina. Cuando la hemorragia vítrea ha ocurrido, la presencia de sangre dentro del vítreo puede provocar que éste se enturbie y que el cirujano no pueda visualizar la retina a través del cuerpo vítreo. Además, la presencia de sangre dentro del vítreo puede deteriorar significativamente la visión del paciente a través del ojo afectado y este problema persistiría hasta que la sangre haya sido aclarada sustancial o totalmente.

De acuerdo con estudios relacionados en este campo, solo alrededor del 22% de los pacientes que han sufrido de hemorragia vítrea pueden recuperar su visión sin ningún tratamiento al cabo de un año de haberse producido dicha hemorragia. En estos casos, el prolongado periodo de un año que lleva la reabsorción natural de la hemorragia del vítreo para desvanecer el enturbiamiento del humor vítreo, lo suficiente como para permitir la visualización transvítrea de la retina, va en contra de la salud del paciente porque ello origina un retraso considerable en el diagnóstico y tratamiento de un desgarro o desprendimiento de la retina. Por esta razón, esperar la aclaración natural del vítreo en ninguna forma es una opción recomendable.

Además, aún cuando la hemorragia vítrea no esté acompañada por desgarro o desprendimiento de retina, es difícil verificar que ello no ha ocurrido debido a que el enturbiamiento hemorrágico del vítreo impide al médico especialista la realización del examen fundoscópico de rutina de la retina.

Por otra parte, actualmente el procedimiento típico para eliminar una hemorragia vítrea consiste en hacer una vitrectomía, que es una cirugía altamente especializada por medio de la cual todo o una parte del cuerpo vítreo es removido del interior del ojo y reemplazado por un líquido transparente para permitir al cirujano la visualización de la retina lo suficiente para poder examinarla y/o reparar quirúrgicamente la hemorragia y algún desgarro o desprendimiento de retina acompañante.

Sin embargo, además de la habilidad altamente requerida para llevar a cabo los procedimientos de vitrectomía, esta cirugía está asociada con algunas desventajas, riesgos y complicaciones significativas. Por ejemplo, el acto de remoción del vítreo puede provocar adicionales desgarros o desprendimientos de la retina, o producir hemorragia adicional de los vasos sanguíneos retinianos ya debilitados. Asimismo, el paciente al que se le practica una vitrectomía queda expuesto a un alto riesgo de infecciones del ojo que incluso pueden conducir a la ceguera. Otro inconveniente de dicha cirugía es que puede propiciar el desarrollo de cataratas en un corto periodo de tiempo, lo que hace necesaria una cirugía de catarata adicional.

A los inconvenientes anteriores hay que agregar que las vitrectomías son muy costosas y que el paciente se ve expuesto a riesgos excesivos asociados con la anestesia sistémica.

Se sabe además de otras alternativas que están en fase de experimentación para el tratamiento de las hemorragias vítreas que proponen la inyección intravítrea de urea o carbamida y también otra que consiste en inyectar una enzima (hialuronidasa). Aunque existen estas dos

opciones alternas, según se desprende de lo reportado en publicaciones médicas el Vitrase continúa en fase de experimentación desde hace ya algunos años y no ha podido superar algunas reacciones adversas derivadas de su aplicación intravítrea por lo que su pronosticada eficacia en el tratamiento de las hemorragias vítreas aún no ha sido comprobada para considerar dicha enzima como una alternativa confiable y segura para el tratamiento de tales hemorragias. Se sabe, por ejemplo, que el Vitrase provoca una gran reacción inflamatoria al ser inyectada, en tanto que el modelo experimental a base de urea o carbamida, que aquí también se discute para efectos de comparación con la presente invención, no ofrece la misma efectividad que con la nueva solución inyectable propuesta en esta solicitud.

### **OBJETOS DE LA INVENCION**

Es un objeto de la invención proponer una nueva solución inyectable farmacéuticamente aceptable para reducir significativamente el tiempo de aclaración del vítreo enturbiado por una hemorragia, mediante lo cual se podría llevar a cabo el examen y diagnóstico oportunos de la lesión en el ojo que ha producido la hemorragia vítrea y con ello proponer el tratamiento que corresponda.

Otro objeto es abreviar el tiempo de aclaración del vítreo aplicando un tratamiento efectivo para reabsorción de la hemorragia vítrea a fin de posibilitar la realización, de ser necesarios, de procedimientos quirúrgicos transvítreos típicamente utilizados para reparar el sitio de la hemorragia y/o reparar algún desgarro o desprendimiento de la retina acompañante.

Un objeto mas de la presente invención es proponer un método de inyección intravítrea de una solución oftálmica que puede evitar la necesidad de una cirugía de vitrectomía, y con ello los altos costos, riesgos

e inconvenientes que este tipo de intervención quirúrgica conlleva asociados.

Para cumplir con los objetos anteriormente señalados se propone una solución oftálmica, farmacéuticamente adecuada, que se inyecta en el  
5 cuerpo vítreo del ojo para aclarar el enturbiamiento hemorrágico en un tiempo excepcionalmente corto.

Esta nueva alternativa propone una solución formulada principalmente por una sustancia esencialmente hiperosmótica, para ser inyectada en la cavidad vítrea de pacientes con hemorragia vítrea para de  
10 esta manera promover una reabsorción rápida y efectiva de la hemorragia para poder realizar un diagnóstico oportuno y certero de la patología de fondo, así como para tratar la causa subyacente de la hemorragia vítrea.

### **DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

15 La figura 1 ilustra una gráfica que muestra el comportamiento de la hemorragia vítrea (HV) en un primer grupo de un modelo experimental practicado en conejos en el que el tratamiento de la hemorragia por inyección intravítrea se llevó a cabo usando placebo.

La figura 2 ilustra en gráfica el comportamiento de la hemorragia  
20 vítrea (HV) en un segundo grupo experimental de conejos sometido a tratamiento con una inyección intravítrea de una solución cuyo ingrediente activo es urea o carbamida, denominada aquí AL025.

La figura 3 ilustra otra gráfica del comportamiento de la hemorragia  
25 vítrea (HV) en un tercer grupo experimental sometido a tratamiento con la nueva solución inyectable.

La figura 4 es una gráfica comparativa del comportamiento de la hemorragia vítrea (HV) en los tres modelos experimentales desarrollados, que se representan en las figuras anteriores.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con una solución oftálmica para ser aplicada por inyección en el cuerpo vítreo del ojo de un paciente que ha sufrido de una hemorragia vítrea. La nueva solución inyectable ha sido formulada para el tratamiento de hemorragias vítreas y su inyección intraocular favorece la reabsorción de la hemorragia en el cuerpo vítreo en un tiempo excepcionalmente corto, lo que permite que el paciente pueda ser revisado y diagnosticado oportunamente de la lesión que ha provocado dicha hemorragia.

Las figuras 1 a 3 son gráficas correspondientes a respectivos modelos experimentales llevados a cabo en conejos a los que se les indujo una hemorragia en el cuerpo vítreo de solo uno de sus ojos. Para ello, se les tomó 0.05 ml de sangre autóloga, sin anticoagulante, de la vena dorsal de la oreja y se les inyectó dicha sangre en el ojo derecho. Al día siguiente, se les practicó una evaluación clínica y valoración de la severidad de la hemorragia vítrea mediante oftalmoscopia indirecta. Para efectos de este estudio, se establecieron los siguientes parámetros de hemorragia vítrea, según la severidad de la misma:

HV 0 = Ninguna evidencia de hemorragia vítrea

HV+ = Hemorragia vítrea que permite definir con detalle el nervio óptico y mácula.

HV++ = Hemorragia vítrea que no permite definir detalles del nervio óptico y mácula.

HV+++ = Hemorragia vítrea que no permite visualización del nervio óptico y mácula.

Para todos los casos, se determinó llevar el estudio correspondiente durante un periodo de 53 días, en el transcurso del cual se practicaron valoraciones clínicas de la severidad de la hemorragia vítrea los días 1, 2,

7, 21, 38 y 53, con el objeto de determinar el comportamiento de la hemorragia en las especies sometidas a estudio.

Asimismo, para la realización de estos estudios se ha elegido el séptimo día posterior a la inducción de la hemorragia vítrea para  
5 administrar la inyección de la solución correspondiente en cada modelo experimental de las figuras 1 a 3. Esto con la finalidad de que la sangre inyectada en la cavidad vítrea de los conejos haya podido dispersarse en el vítreo. Sin embargo, es importante señalar que, salvo que haya  
10 contraindicaciones, la inyección puede aplicarse al paciente en cualquier momento una vez diagnosticado con hemorragia vítrea.

De esta manera, para el caso del modelo de la figura 1, se aplicó una inyección intravítrea de una solución sin eficacia terapéutica (placebo) en el ojo derecho de los conejos. Como se puede observar en la gráfica, el  
15 comportamiento de la hemorragia vítrea se mantuvo prácticamente uniforme hasta el final del periodo de estudio. Cuando mucho, se registró una ligera disminución en el grado de la hemorragia a partir del día 38 de dicho periodo, que seguramente se debió a la reabsorción natural de la hemorragia. Esta disminución, sin embargo, no fue suficiente para obtener  
condiciones favorables para la visualización de la retina.

20 En el segundo modelo experimental (figura 2), al séptimo día de haber inducido la hemorragia vítrea en el ojo derecho de los conejos, se les aplicó una inyección intravítrea de una solución denominada AL025. Esta solución consistió de urea ó carbamida. Para este modelo experimental, se observó que después de aplicada la inyección intravítrea de la solución  
25 AL025 la hemorragia vítrea empezó a disminuir a partir de la tercera semana del periodo de estudio. No obstante, como se observa en la gráfica de la figura 2, aunque el grado de la hemorragia vítrea decreció, ésta se mantuvo por encima de un grado mayor de 1.0 al final del periodo predeterminado de 53 días.

Haciendo referencia ahora a la figura 3, ésta corresponde a la gráfica del modelo experimental desarrollado para el tratamiento de la hemorragia vítrea inyectando en el cuerpo vítreo del ojo de las especies utilizadas una dosis terapéuticamente efectiva de la nueva solución oftálmica, denominada aquí AL027, que favorece la reabsorción de la hemorragia vítrea. Como se observa en la gráfica de comportamiento de la hemorragia vítrea, después de aplicada la inyección de la solución AL027 al séptimo día, el grado de la hemorragia empezó a disminuir gradualmente hasta llegar a un valor no mayor de 0.2 de grado de hemorragia al final del periodo de estudio de 53 días preestablecido.

Por su parte, la gráfica de la figura 4 es representativa del comportamiento de la hemorragia vítrea después de aplicada la inyección en cada modelo experimental descrito con antelación. Esta gráfica permite comparar el comportamiento de la hemorragia en cada modelo y como se aprecia en ella la inyección intravítrea de la solución AL027 supera con mucho a aquellas utilizadas en la realización de este estudio.

Los resultados obtenidos en los modelos antes descritos y otros adicionales que se han llevado a cabo usando la nueva solución oftálmica han demostrado su viabilidad en el tratamiento para la aclaración de hemorragias vítreas. Por consiguiente, la solución AL027 materializa una nueva opción terapéutica para el tratamiento efectivo y seguro de dichas hemorragias.

La nueva solución oftálmica para inyección intravítrea está formulada esencialmente de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un ingrediente activo y una cantidad farmacéuticamente aceptable de una solución transportadora; en donde el ingrediente activo es manitol y está presente en la solución en una concentración suficientemente efectiva para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el manitol estaría

presente en la nueva solución en un porcentaje de 5% a 30% en peso de la misma.

Por otra parte, la solución transportadora puede ser Sophisen (Marca Registrada) y ésta estaría presente en la solución en un porcentaje que va de 0.05% a 20% en peso. La solución oftálmica Sophisen está protegida por la patente Mexicana No. 204310, patente Europea No. 0868 909 A2 y patente norteamericana No. 6,071,958, todas ellas propiedad del mismo solicitante. Adicionalmente, la solución AL027 comprende 0.01% a 5% en peso de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.01% a 5% en peso de fosfato dibásico de sodio anhidro y agua inyectable en una proporción adecuada.

En una modalidad ejemplificativa de realización de la solución AL027 para aclaración de hemorragias vítreas, dicha solución comprende manitol como ingrediente activo en una cantidad de 20 mg; 0.1 ml de Sophisen; 0.1 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado; 0.1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro y 100 ml de agua inyectable. El pH de la solución obtenida con la mezcla de los ingredientes anteriores es del orden de 7.2 y la osmolaridad de dicha solución es de 1400 mOsm/kg.

La anterior formulación se propone como un ejemplo de realización de la nueva solución oftálmica inyectable, sin embargo, en ninguna forma deberá interpretarse en sentido limitativo.

Para todos los modelos experimentales antes descritos, se decidió aplicar solo una inyección de la solución empleada al séptimo día de inducida la hemorragia vítrea. Se prefirió no administrar inyecciones adicionales durante el periodo de tratamiento por el riesgo latente de provocar posibles lesiones ulteriores como endoftalmitis, catarata traumática o desgarros y desprendimientos de retina durante el proceso de inyección de las soluciones aplicables en cada modelo.

No obstante lo anterior, es importante señalar que el método de tratamiento para la reabsorción de la hemorragia vítrea bien puede consistir en administrar mas de una inyección intravítrea de una dosis farmacéuticamente efectiva de la solución AL027, si llega a ser necesario y terapéuticamente recomendable.

En cada uno de los modelos experimentales antes descritos, el procedimiento de inyección intravítrea se realizó de la siguiente manera: previamente inducida la hemorragia vítrea en los conejos, con una jeringa de insulina precargada y armada con aguja calibre 27 se penetró la esclera a 3 mm del limbo esclerocorneal, sobre el cuadrante temporal superior, dirigiendo la aguja hacia el centro de la cavidad vítrea; una vez ubicada aquí, se descargó 5 microlitros de la solución empleada en cada modelo experimental y posteriormente se retiró la aguja, haciendo contrapresión en el sitio de inserción de la aguja con hisopo estéril y aplicación tópica oftálmica de una solución de ciprofloxacina, como medida profiláctica.

Además de la evaluación y valoración hechas del grado de hemorragia vítrea, se evaluaron también aspectos clínicos de seguridad cuyos resultados indican que la solución oftálmica AL027 es segura. Para tal efecto, se evaluó la seguridad del AL027 mediante electroretinograma y ultrasonido B, y se obtuvieron resultados satisfactorios.

La elaboración de la nueva solución AL027, puede seguir un proceso como el que a continuación se describe:

Verter en un recipiente de acero inoxidable 800 ml de agua para inyectables a una temperatura de  $40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ ; iniciar la agitación a 200 rpm  $\pm 50$  rpm y mantenerla constante durante todo el proceso de preparación; agregar lentamente 200 g de un ingrediente activo, tal como manitol; enfriar la solución hasta que alcance una temperatura menor a  $35^{\circ} \text{C}$ ; agregar 1.0 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado; agregar 5.1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro; agregar 1.0 ml de Sophisen; aforar a

volumen de 1 litro con agua para inyectables; y agitar a 200 rpm  $\pm$  50 rpm hasta obtener homogeneidad completa.

Con referencia a la solución transportadora Sophisen, ella está constituida como sigue: 10.20% en peso de estearato de polioxilo 40; 5 0.15% en peso de edetato disódico dihidratado; 1.03% en peso de cloruro de sodio; 0.14% en peso de ácido bórico; 0.32% en peso de ácido sórbico; 0.06% en peso de bisulfito de sodio y 88.00% en peso de agua destilada.

Si bien el proceso antes descrito lleva a la obtención de la solución oftálmica, se comprenderá que puede haber algunas otras variantes o 10 procesos que conduzcan a la formulación de dicha solución sin que se aparten del concepto inventivo que aquí se reivindica. De esta forma, el proceso anterior se propone únicamente a título de ejemplo de realización de la novedosa solución oftálmica.

No obstante que la invención ha sido descrita como antecede, en 15 apego a su forma de realización o modalidad preferida, se cree que algunas otras variantes y modificaciones pueden derivarse a partir de las enseñanzas contenidas en la descripción o pueden ser sugeridas por especialistas en esta materia. Por consiguiente, deberá entenderse que tales alternativas o modificaciones adicionales se considerarían para caer dentro 20 del alcance de la presente invención, el cual se define en el siguiente capítulo reivindicatorio.

### **REIVINDICACIONES**

1. Una solución inyectable intravítrea para el tratamiento de hemorragias vítreas que comprende: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un ingrediente activo; y una cantidad farmacéuticamente aceptable de una solución transportadora.  
5
2. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente activo es manitol.
3. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución transportadora comprende: 10.20% en  
10 peso de estearato de polioxilo 40; 0.15% en peso de edetato disódico dihidratado; 1.03% en peso de cloruro de sodio; 0.14% en peso de ácido bórico; 0.32% en peso de ácido sórbico; 0.06% en peso de bisulfito de sodio y 88.00% en peso de agua destilada.
4. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación  
15 1, caracterizada porque la solución transportadora es Sophisen.
5. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el manitol se encuentra en una concentración tal que favorece la reabsorción de la hemorragia vítrea.
6. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación  
20 3, caracterizada porque el manitol se encuentra presente en la solución en un porcentaje de 5% a 30% en peso.
7. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Sophisen está presente en la solución en un porcentaje de 0.05% a 20% en peso.
- 25 8. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es de aproximadamente 7.2.
9. La solución inyectable intravítrea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución tiene una osmolaridad de aproximadamente 1400 mOsm/kg.

10. Un método para el tratamiento de hemorragias vítreas que consiste en aplicar al menos una inyección de una solución oftálmica, farmacéuticamente aceptable, en el humor vítreo del ojo que presenta una hemorragia derivada de una lesión o enfermedad.
- 5 11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende aplicar al menos una dosis terapéuticamente efectiva de la solución inyectable de la reivindicación 1, en el humor vítreo de un paciente diagnosticado con hemorragia vítrea.
12. Un método para la aclaración de hemorragias vítreas que comprende la  
10 inyección, en el cuerpo vítreo del ojo de un paciente, de una solución oftálmica, como la que se reclama en la reivindicación 1.
13. El método de la reivindicación anterior, que está dirigido a evitar una cirugía de vitrectomía en pacientes con hemorragia vítrea, mediante la aplicación de al menos una inyección intraocular de una solución oftálmica  
15 formulada para la reabsorción de la hemorragia.
14. El nuevo uso del manitol como ingrediente activo de una solución inyectable en el cuerpo vítreo del ojo para el tratamiento de hemorragias vítreas.
15. Un método para la preparación de una solución oftálmica para  
20 inyección intravítrea para el tratamiento de hemorragias vítreas, caracterizado porque comprende: verter en un recipiente de acero inoxidable 800 ml de agua para inyectables a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; iniciar la agitación a  $200\text{ rpm} \pm 50\text{ rpm}$  y mantenerla constante durante todo el proceso de preparación; agregar lentamente 200 g de un  
25 ingrediente activo, tal como manitol; enfriar la solución hasta que alcance una temperatura menor a  $35^{\circ}\text{C}$ ; agregar 1.0 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado; agregar 5.1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro; agregar 1.0 ml de Sophisen; aforar a volumen de 1 litro con agua para

inyectables; y agitar a 200 rpm  $\pm$  50 rpm hasta obtener homogeneidad completa.

16. Una solución inyectable intravítrea para el tratamiento de hemorragias vítreas que comprende: una cantidad farmacéuticamente efectiva de manitol; 0.01% a 5% en peso de fosfato monobásico de sodio monohidratado; 0.01% a 5% en peso de fosfato dibásico de sodio anhidro y 100 ml de agua inyectable.

17. La solución inyectable intravítrea de la reivindicación 16, en la que el manitol está presente en un porcentaje de 5% a 30% en peso de la solución.

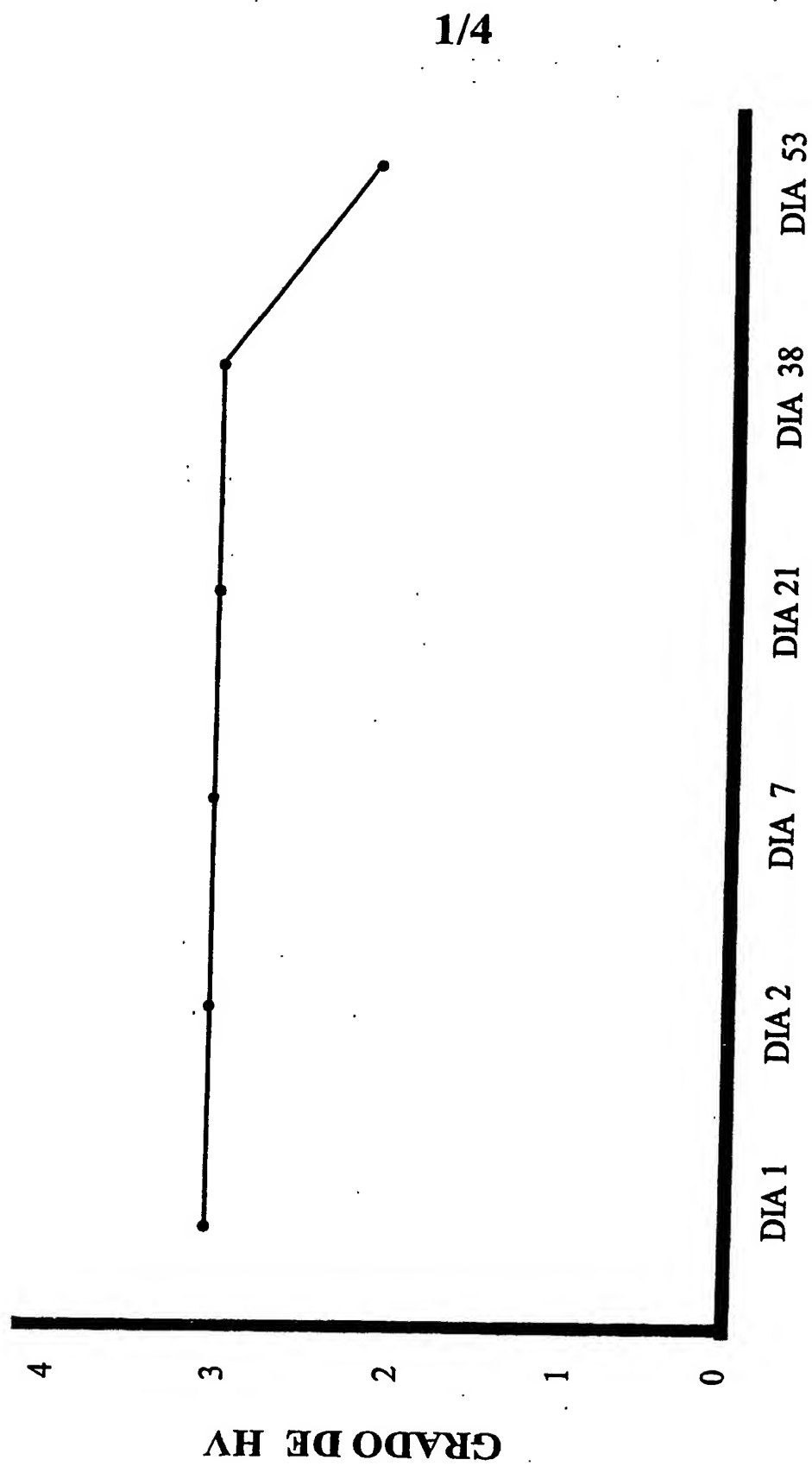
18. La solución inyectable intravítrea de la reivindicación 16, que incluye además 0.05% a 20% en peso de una solución transportadora.

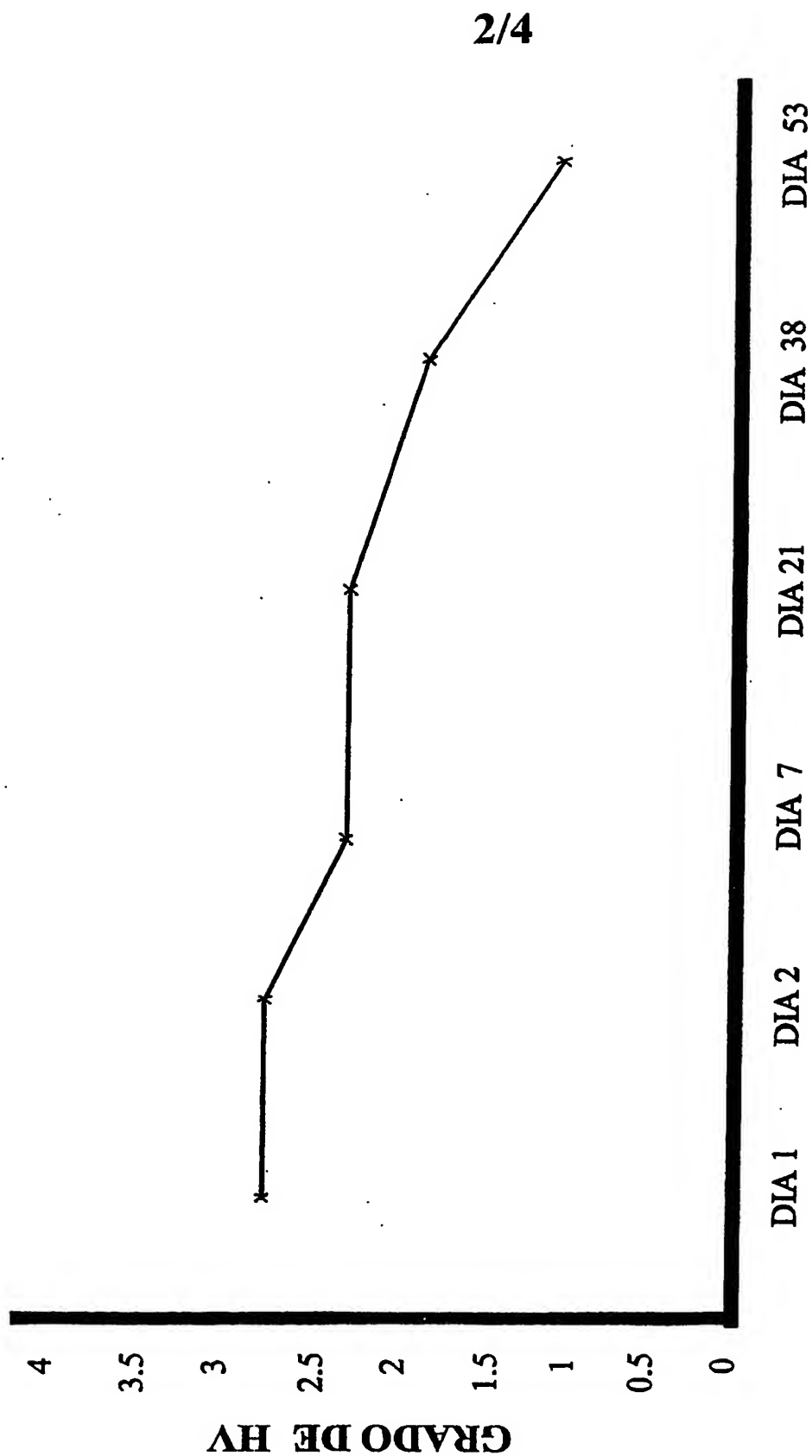
19. La solución inyectable intravítrea de la reivindicación 16, en donde la solución transportadora es Sophisen.

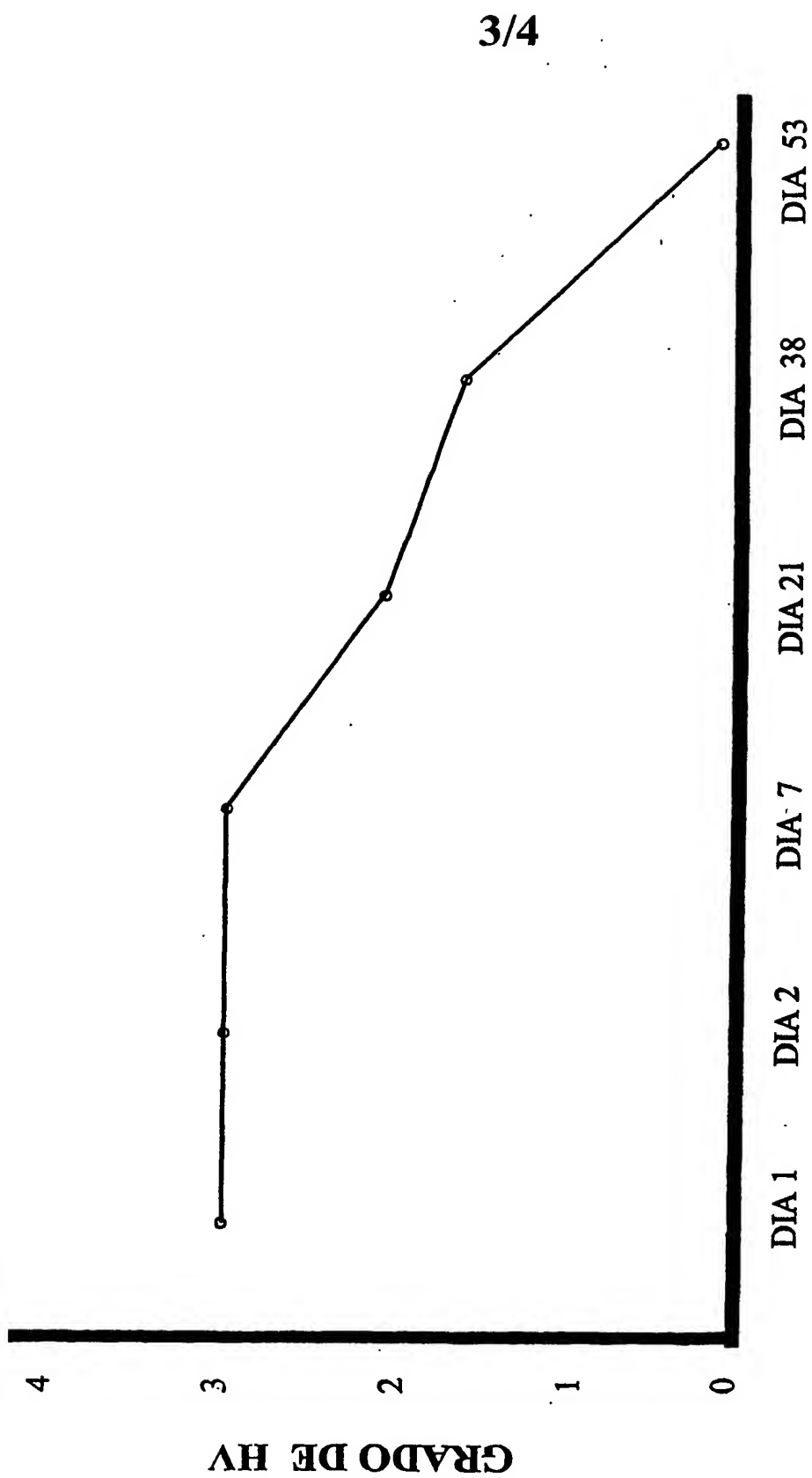
15

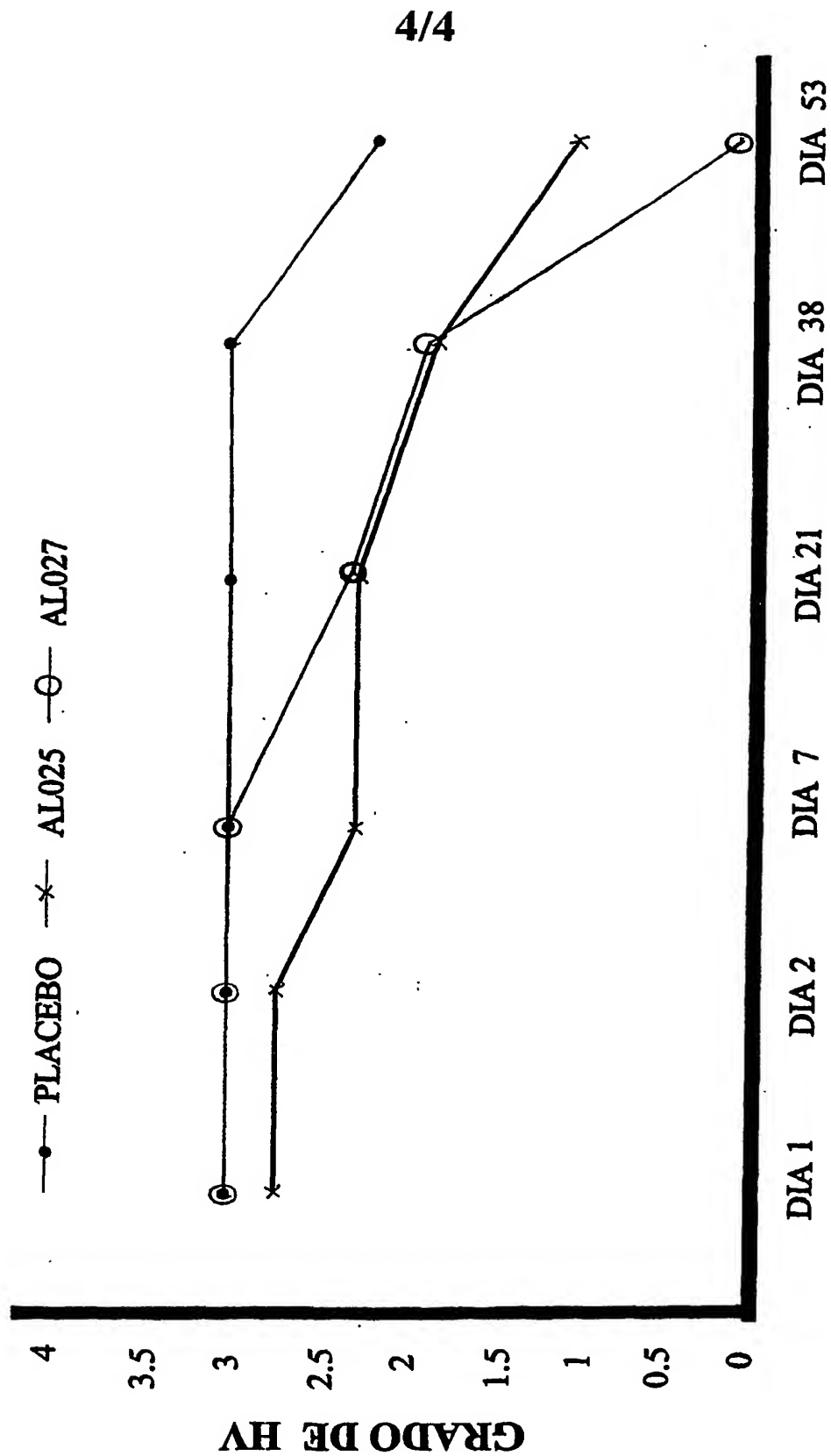
20

25

**FIG. 1**

**FIG. 2**

**FIG. 3**



**FIG. 4**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX 03/00093

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**Int.cl.7** A61K 31/7004, 9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**Int.Cl.7** A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ES 2067418 A (UNIV. DE VALLADOLID) 16.03.1995,	1
X	WO 9718835 A (ADVANCED CORNEAL SYSTEMS, INC) 29.05.1997. <b>claims</b> 1,7.	1
X	WO 0051620 A (VITREO RETINAL TECHNOLOGIES, INC.) 08.09.2000, <b>the whole document</b>	1
A	EP 868909 A (JIMÉNEZ BAYARDO, A.) 07.10.1998, <b>the whole document</b>	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**11 February 2004 (11.02.04)**

Date of mailing of the international search report

**23 February 2004 (23.02.04)**

Name and mailing address of the ISA/

**European Patent Office**

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 03/00093

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**The claims 10-14 referred to a method of treatment of human body/animal.  
The research has been established taking account the possible effects of the composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/MX 03/00093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2067418 A	16.03.1995	none	
-----	-----	-----	-----
WO 9718835 A	29.05.1997	AU 1407097 A	11.06.1997
		AU 754980 B	28.11.2002
		AU 200053402 A	26.10.2000
		BR 9611617 A	06.04.1999
		CN 1207684 A	10.02.1998
		EP 0862456 A	09.09.1998
		JP 2000502325 T	29.02.2000
		KR 99071565 A	27.09.1999
		MX 9804051 A	01.12.1998
		US 5866120 A	02.02.1999
		US 6039943 A	21.03.2000
		US 2002071837 A	13.06.2002
		US 6551590 B	22.04.2003
		US 2003129182 A	10.07.2000
-----	-----	-----	-----
WO 0051620 A	08.09.2000	AU 200037201 A	08.09.2000
		BR 200008674 A	13.02.2002
		EP 1165095 A	02.01.2002
		JP 2002538125 T	12.11.2002
		KR 2001108296 T	07.12.2001
-----	-----	-----	-----
EP 868909 A	07.10.1998	CA 2219065 A	14.09.1998
		DE 69809489 E	02.01.2003
		MX 204310 B	18.09.2001
		US 6071958 A	06.06.2000
-----	-----	-----	-----

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/MX 03/00093

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K 31/7004, 9/08

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP<sup>7</sup> A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	ES 2067418 A (UNIV. DE VALLADOLID) 16.03.1995, todo el documento.	1
X	WO 9718835 A (ADVANCED CORNEAL SYSTEMS, INC) 29.05.1997. Reivindicación 1,7.	1
X	WO 0051620 A (VITREO RETINAL TECHNOLOGIES, INC.) 08.09.2000, todo el documento.	1
A	EP 868909 A (JIMÉNEZ BAYARDO, A.) 07.10.1998, todo el documento.	1-19

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T"

documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&"

documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

11 Febrero 2004 (11.02.2004)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

23 FEB 2004 23.02.04

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

N° de teléfono + 34 91 3495475

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 03/00093

## Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 10-14 se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber: Las reivindicaciones 10-14 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s: se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

## Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la reserva

- ☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 03/00093

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
ES 2067418 A	16.03.1995	NINGUNA	
WO 9718835 A	29.05.1997	AU 1407097 A	11.06.1997
		AU 754980 B	28.11.2002
		AU 200053402 A	26.10.2000
		BR 9611617 A	06.04.1999
		CN 1207684 A	10.02.1998
		EP 0862456 A	09.09.1998
		JP 2000502325 T	29.02.2000
		KR 99071565 A	27.09.1999
		MX 9804051 A	01.12.1998
		US 5866120 A	02.02.1999
		US 6039943 A	21.03.2000
		US 2002071837 A	13.06.2002
		US 6551590 B	22.04.2003
		US 2003129182 A	10.07.2000
WO 0051620 A	08.09.2000	AU 200037201 A	08.09.2000
		BR 200008674 A	13.02.2002
		EP 1165095 A	02.01.2002
		JP 2002538125 T	12.11.2002
		KR 2001108296 T	07.12.2001
EP 868909 A	07.10.1998	CA 2219065 A	14.09.1998
		DE 69809489 E	02.01.2003
		MX 204310 B	18.09.2001
		US 6071958 A	06.06.2000